

ANNEE 1970

THESE

N^o

5

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Françoise LANGE née CHAUVINEAU

le 30 janvier 1943 à PARIS XV (75)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

PNEUMOPATHIES A MYCOBACTERIUM XENOPI

Travail du Service de Pneumologie

de l'Hôpital Beaujon

Président : M. R. LESOBRE, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551501_0044

ANNEE 1970

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Françoise LANGE née CHAUVINEAU

le 30 janvier 1943 à PARIS XV (75)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

PNEUMOPATHIES A MYCOBACTERIUM XENOPI

Travail du Service de Pneumologie

de l'Hôpital Beaujon

Président : M. R. LESOBRE, Professeur



A mon Mari.

Dont l'aide me fut précieuse pour la
réalisation de ce travail.

En témoignage de mon amour.

A mes Parents

A mon Parrain le Docteur J. BRICOU

A ma Belle-Mère

A tous mes proches et Amis.

En témoignage de mon affection.

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur R. LESOBRE

Professeur à la Faculté
Médecin de l'Hôpital Beaujon
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier du Mérite National

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

En témoignage de notre gratitude et
de notre respect.

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur R. LESOIR

Professeur à la Faculté
Médecin de l'Hôpital Beaujon
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier du Mérite National

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

En témoignage de notre gratitude et
de notre respect.

A notre Maître et Ami le Docteur L. TEYSSIER.

Assistant des Hôpitaux de Paris

Qui a bien voulu nous confier
le sujet de cette thèse et nous guider pour
sa réalisation.

Qu'il trouve ici l'expression de
notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et Ami Monsieur le Professeur C. GUYGOU

Biologiste des Hôpitaux de Paris
Chef de Service d'Anatomie Pathologique
de l'Hôpital Henri Mondor

Qui nous a réservé un accueil
bienveillant dans son service.

En témoignage de notre gratitude
pour son enseignement et sa constante bien-
veillance à notre égard.

Au Docteur Y. PINAUDEAU

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine
de Paris

En remerciement de son amical
enseignement.

Au Docteur J. RUFFINO (+)

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine
de Paris

Médecin des Hôpitaux de Paris

En témoignage de notre fidèle
attachement à celui qui fut un conseiller
et un ami.

A tous nos Maîtres d'Externat :

Monsieur le Professeur DUFOUR

Monsieur le Professeur H. BILLET

Monsieur le Professeur R. LESOBRE

Monsieur le Professeur E. AZERAD

Monsieur le Professeur R. DUPUY

Monsieur le Professeur C. GUYGOU

A nos autres Maîtres dans les hôpitaux.

En témoignage de notre
reconnaissance pour l'enseignement qu'ils
nous ont prodigué.

I N T R O D U C T I O N

En divers lieux du monde, et là où précisément l'endémie tuberculeuse connaît la régression la plus sensible, des mycobactéries, dites atypiques pour n'être ni MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ni MYCOBACTERIUM BOVIS, prennent en pathologie une place encore réduite, mais qui va croissant, MYCOBACTERIUM XENOPI est l'une d'entre elles.

Ce germe fut découvert en 1959 par SCHWABACHER dans les lésions cutanées d'un crapaud sud-africain, XENOPUS LAEVIS. Il provoque chez l'homme des pneumopathies dont l'étude fait l'objet du présent travail.

~~xxx~~

MATERIEL et METHODE

Après la description de cinq cas qui furent soumis à notre étude, après analyse des observations publiées dans la littérature et après le rappel des principales données bactériologiques et anatomo-pathologiques déjà connues seront exposées les conditions d'apparition, les signes cliniques, radiologiques, bactériologiques et allergologiques, le pronostic et le traitement des pneumopathies à MYCOBACTERIUM XENOPI.

I - OBSERVATIONS COLLIGÉES PAR NOUS

Les trois premières ont été publiées par Teyssier et Coll. (39). Elles avaient été fournies par Naveau et Kerambrun.

OBSERVATION I - M.A.B..... homme de 41 ans.

En 1966, fatigue, anorexie, amaigrissement, sinusite maxillaire droite et polynévrite cervicale et scapulo-humérale bilatérale.

En janvier 1967, un cliché pulmonaire, à l'A.C.M.S. à la consultation du Professeur Brocard et interprété par G. Choffel, montre au sommet droit, au sein d'une opacité non homogène, des images claires arrondies ; sur coupes tomographiques, les lésions sont visibles de 7 cm. à 12 cm. du plan dorsal. Sur un film retrouvé du 2 février 1953 se dessinaient déjà de petits nodules apicaux droits. Jamais de B.C.G. Tuberculino-réactions positives depuis 1935.

Sont notés (dans les antécédents) un diabète rénal, une amibiase intestinale et un paludisme contractés pendant un séjour à Brazzaville ; enfin, les signes déjà anciens d'une bronchite chronique entretenue par l'abus du tabac.

En 1954 et 1955, cet homme travaillait pendant quelques heures chaque semaine à la récupération de sacs de jute et avait été soumis de la sorte à un certain degré d'empoussiérage.

Après l'observation d'images pulmonaires pathologiques en janvier 1967, découverte de bacilles acido-alcool-résistants dans les crachats à l'homogénéisation et admission au Centre E. Rist.

Dix-huit cultures sur Loewenstein sont ensemencées (expectoration ou liquide de tubage gastrique). Sur aucune n'apparaîtront de colonies de M. tuberculosis ; mais sur la première réalisée dans le laboratoire de Mme. Housset à

l'A.C.M.S. et sur 8 des cultures demandées par R. Thibier poussent des colonies scotochromogènes identifiées par G. Canetti comme appartenant à M. Xénopi.

Antibiogramme : très faible résistance à l'I.N.H. ; résistance forte au P.A.S. à la rifampicine, au T.B.I. et à l'éthambutol ; sensibilité à la streptomycine, à l'éthionamide, à la cyclosérine, à la viomycine, à la kanamycine, à la capréomycine, au pyrazinamide.

Intra-dermo-réactions : réponse négative à la sensitine de M. Kansasii, positive à celle de M. Xénopi, douteuse à la tuberculine.

Le traitement est entrepris le 5 mai 1967 : streptomycine, 1 g. ; éthionamide 1 g. ; cyclosérine, 0,5 g./j.

Le traitement est poursuivi jusqu'au 25 juillet 1967 au centre E. RIST puis en ville.

Deux mois après le début de cette thérapeutique, la périphérie des images cavitaires s'est détergée, les clartés bulleuses ne se sont pas modifiées.

Du 26 juillet 1967 au 26 décembre 1967 : éthionamide, 0,750 g./j. et streptomycine (1 g. pro die jusqu'au 18 septembre, puis 1 g. trois fois par semaine).

Du 26 décembre 1967 au mois de septembre 1968, prothionamide, seul, 0,750 g./j.

Le malade refuse l'intervention d'exérèse proposée. Jusqu'ici (décembre 1969), l'amélioration apportée par le traitement s'est maintenue. Toutes les cultures sur milieu de Loewenstein ensemencées depuis le début de ce traitement et conservées pendant de nombreux mois sont restées négatives ; mais des cavités à parois fines persistent au sommet droit.

OBSERVATION II - M.P.V....., 45 ans.

Agent de la S.N.C.F., tousseur habituel et fumeur. Il fut exposé à un fort empoussiérage pendant deux ou trois ans ; travaillant au rodage des collecteurs sur des locomotives, il attaquait le métal qui était du cuivre avec des abrasifs, ponce agglomérée et produit contenant carbure de silicium et résine synthétique.

Depuis 1954, sont observés sur des clichés des nodules crétacés disséminés dans les deux poumons, des hyperclartés apicales et une adénopathie calcifiée hilare droite. A partir de juillet 1965, fatigue ; en août, douleurs des genoux, des hanches, des épaules ; en septembre, l'image thoracique ne s'est pas modifiée. En octobre, toux nocturne, expectoration matinale douleur scapulaire droite, sueur et fièvre légère, 38° au maximum. En novembre, rhinite purulente qui sera attribuée un peu plus tard à une sinusite maxillaire droite.

En même temps, apparaissent à droite sur les clichés et tomographies une bande opaque non homogène allant du hile à l'aisselle et, au sommet une dizaine d'images claires cerclées. V.S. : 23 mm. à la première heure, 40 mm. à la deuxième.

Du 19 au 22 novembre, 4 recherches de mycobactéries dans les crachats sont négatives (homogénéisation, puis cultures sur Loewenstein-Jensen).

Une pénicillothérapie de sept jours réduit l'écoulement nasal, la toux et l'expectoration ; la température ne dépasse plus 37,5°. Cependant les images radiologiques s'aggravent.

Le 2 décembre 1965, admission dans le service de J. Fouquet à la Salpêtrière, dans les crachats, 7 homogénéisations négatives, 6 cultures sur Loewenstein-Jensen sont ensemencées.

Le malade rentre à son domicile le 24 décembre 1965 avec une prescription d'antibiotiques non spécifiques, mais en janvier 1966, les signes radiologiques tendent à s'aggraver et le lobe supérieur droit à se condenser.

Le 22 février 1966, le malade est admis au sanatorium Fernand Bezançon à Saint-Martin-du-Tertre.

Sur l'un des tubes de Loewenstein ensemencés à la Salpêtrière, pousse une colonie de mycobactéries atypiques. Des colonies semblables se développent sur une culture ensemencée le 23 février 1966 avec l'expectoration, et sur une autre ensemencée le 26 février avec les exsudats prélevés par un tubage gastrique.

M. J. Bretey étudie la première colonie isolée sur Jensen. La culture se développe en trois ou quatre semaines à 37°, en un mois à 30°, en dix jours à 43°. Pas de culture à 22°. Colonies presque sphériques, lisses jaunes

à la lumière comme à l'obscurité. B.A.A.R. fins de 5 à 7 microns dispersés.

Conclusion : Mycobacterium Xenopi.

Antibiogramme : sensibilité totale à l'éthionamide, à la kanamycine à la cyclosérine ; sensibilité subnormale à l'I.N.H., à la streptomycine et à la viomycine ; résistance très forte au P.A.S. et au T.B.I., moins forte à l'éthambutol.

Traitement commencé le 26 février 1966 : streptomycine, I.N.H., P.A.S. A partir de mai 1966, lorsque sont connus les résultats des antibiogrammes éthionamide, 1 g. ; I.N.H., 0,600 g./j. ; kanamycine, 1 g. tous les deux jours.

Dès lors, l'état du malade s'améliore. L'emphysème des sommets persiste, mais les opacités trabéculo-nodulaires droites disparaissent totalement après être passées sur un stade de rétraction vers l'apex.

A partir de mai 1966, les cultures sur Loewenstein restent stériles.

M. V... quitte le sanatorium le 24 décembre 1966. Il prendra chez lui jusqu'en décembre 1967, 0,600 g. d'I.N.H., et 0,500 g. de prothionamide par jour.

L'amélioration radiologique se maintient, mais une certaine fatigue persiste. Les intra-dermo-réactions faites tardivement ont été très positives à la fois avec la tuberculine et avec la sensitine de M. Wenopi.

OBSERVATION III -

M.L. R..., espagnol, né en 1931, fumeur. Tourneur sur fonte et sur fer, il fut exposé à un certain empucciérage. Depuis deux ans, il fait des bronchites hivernales. En août 1967, douleurs thoraciques droites, dyspnée légère, toux discrète, diminution de l'appétit.

Le 18 août 1967, admission au sanatorium Fernand Bezançon à Saint-Martin-du-Tertre. A l'apex droit, opacités en casque coiffant des cavités de forme et de contours irréguliers dont la principale a 2 cm. de diamètre. L'aspect rappelle celui des emphysèmes apicaux. V.S. : 26 mm. à la première heure, 55 mm. à la deuxième.

Dans aucun des prélèvements faits par tubages gastriques on ne trouve *M. Tuberculosis* ni à l'homogénéisation, ni en culture ; mais dans un tube de Loewenstein ensemencé le 22 août 1967 poussent deux colonies rouges, minuscules. Sur les cultures d'un autre prélèvement, les mêmes colonies sont observées et seront identifiées par G. Ganetti comme ressortissant à *M. Xenopi*.

Antibiogramme : résistance à l'I.N.H., à l'éthambutol, à la rifampicine et au pyrazinamide.

Traitement : d'abord streptomycine, I.N.H. et P.A.S. A partir de décembre 1967 : éthionamide I.V., 0,500 g. : I.N.H., 0,600 g. et P.A.S. A partir d'avril 1968 : I.N.H. 0,750 g., cyclosérine, 0,750 g. et prothionamide per os, 0,500 g. chaque jour. A partir de mai 1968 : I.N.H., 0,600 g. éthionamide I.V. 0,500 g., P.A.S. I.V., 15 g. et cyclosérine, 0,750 g./j. A partir d'octobre 1968 : prothionamide et cyclosérine à la même posologie de 0,750 g./j.

Depuis le 13 février 1968, les examens bactériologiques sont tous négatifs. En octobre 1968, les opacités pathologiques ont diminué mais les images claires sont visibles.

Sur les clichés de décembre 1968 et sur ceux qui sont pris ensuite, une cavité détergée persiste au sommet droit.

Le 14 mars 1969, intervention chirurgicale (E. KATEB), résection économique d'une caverne très pariétale du lobe supérieur droit et d'un nodule du lobe moyen.

Les pièces opératoires furent examinées par J. de BRUX :

1 - CAVERNE DU LOBE SUPERIEUR DROIT.

Il s'agit d'une caverne de 2 cm. de diamètre qui est bordée par un revêtement épithélial largement ulcéré par place et qui présente une épaisse capsule fibrohyaline, tatouée d'antracose. Le parenchyme pulmonaire de voisinage est profondément remanié par une pneumonie réticulée hypertrophique très intense avec collapsus des lumières alvéolaires. Disséminés dans le parenchyme, on observe de nombreux foyers inflammatoires, exclusivement constitués de cellules lymphocytaires. On note de plus une prolifération des éléments artériels bronchiques avec de nombreux segments d'arrêt. Certaines artérioles sont le siège d'une endartérite proliférante très intense qui obstrue presque totalement la lumière vasculaire.

2 - NODULES DU LOBE MOYEN DU POU MON DROIT.

On observe, disséminés dans le parenchyme pulmonaire, de nombreux nodules de taille variable qui apparaissent constitués par une prolifération conjonctive fibroblastique jeune, développée au contact de nombreux dépôts hémossidériques. On note par ailleurs une circulation bronchique très intense qui s'accompagne de nombreuses artérioles à coussinet. Certaines artérioles bronchiques sont là aussi le siège d'une endartérite proliférante qui obstrue plus ou moins la lumière vasculaire.

Le lobe moyen est également occupé par un nodule arrondi de 0,5 cm. de diamètre dont la bordure est fibreuse et dont la lumière contient du caséum. Quant au reste du parenchyme pulmonaire, il montre là encore des lésions variables d'atélectasie et d'emphysème compensateur.

C'est l'aspect de cavernes tuberculeuses anciennes avec remaniement dystrophique du parenchyme pulmonaire du voisinage et circulation bronchique de suppléance accrue".

A partir du fragment de caverne qui lui a été adressé, G. CANETTI isole une dizaine de colonies par tube d'une souche aux colonies jaune vif, lisses, dysgoniques, exactement semblables à celles qui provenaient des tubages gastriques et répondant à Mycobactérium xenopi.

Les suites opératoires sont normales. Le traitement est interrompu le 30 juin 1969.

OBSERVATION IV - M. RO... René, homme de 46 ans.

Découverte à l'occasion d'un examen systématique d'une opacité du sommet gauche.

Les examens complémentaires pratiqués révèlent :

- cuti-réaction positive
- bacilloscopies négatives à l'examen direct
- des opacités denses pas tout à fait homogènes du sommet gauche à la radiographie.

Le malade est mis au traitement anti-tuberculeux par le Docteur Lemer-
cier lors d'une hospitalisation à l'hôpital de Rouen en décembre 1968. Cette
attitude thérapeutique reposant sur les aspects radiologiques seuls malgré
l'absence de confirmations bactériologiques. Des cultures sur milieux spéci-
fiques ont été ensemencées.

Le traitement prescrit comporte :

- Rifadine 600 mg.
- Rimifon 500 mg.
- Trécator 1 g.

Le traitement est poursuivi jusqu'en mars 1969 où le trécator est arrê-
té. La rifadine et l'Isoniazide sont poursuivis. A cette date on note une
légère amélioration radiologique ; toutefois il persiste des opacités denses
bien limitées du sommet gauche.

En mai 1969 le malade reprend son travail sous traitement et surveil-
lance médicale.

En juin 1969 une culture se révèle positive au 60e jour, mais donnant
une seule colonie de bacilles de type scotochromogène. L'antibiogramme montre
une résistance à l'association Rifadine, Isoniazide et Trécator. Un changement
de traitement s'impose alors ; le nouveau traitement institué comporte l'asso-
ciation B.P.A.S. Wander, cyclosérine.

En juillet 1969 le malade est vu par le Docteur Teyssier qui, devant
le type de l'unique colonie ayant poussé, pense qu'il peut s'agir d'une pneu-
mopathie atypique due à M. Xenopi.

En janvier 1970 de nouvelles cultures sont entreprises :

- d'une part sur milieu de Loewenstein à 37°
- d'autre part sur milieu de Loewenstein à 43°, conservées au mini-
mum quatre mois, conditions nécessaires à la mise en évidence
de la mycobactérie atypique "Xenopi".

C'est à cette époque également que le Docteur Teyssier pratique chez
ce malade les Intra-dermo-réactions spécifiques : ces I.D.R. pratiquées selon
la méthode habituelle donnent une réponse identique à Xenopi et à la sensitine
P.P.D.

En janvier 1970 l'amélioration radiologique des images du sommet gauche est très lente. C'est alors que l'on constate l'apparition de foyers pulmonaires migrants dans les deux champs pulmonaires. L'origine de ces foyers n'est pas prouvée quoique vraisemblablement d'origine grippale.

En conclusion :

La preuve d'une pneumopathie atypique à Mycobactérium Xenopi n'est pas apportée dans ce cas, puisque l'on a trouvé qu'une seule colonie ; mais il a paru logique néanmoins de donner un traitement qui ait la même activité vis à vis du Bacille de Koch et du Xenopi.

Il est très intéressant de signaler que ce sujet a fait plusieurs séjours au Havre, ville où l'on trouve très souvent le Mycobactérium Xenopi et plus souvent à type de saprophyte que d'agent pathogène.

OBSERVATION V - M. LAG... homme de 63 ans.

Ce malade est suivi depuis 1955 au centre de Pneumologie de l'hôpital Beaujon dans les services de M. Benda puis de M. Lesobre.

En mai 1955, découverte d'une tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive à l'examen direct, un traitement triple comprenant P.A.S., I.N.H. et streptomycine est institué chez ce malade présentant des lésions ulcéro-nodulaires bilatérales. Le traitement est poursuivi au sanatorium de Chamrosay jusqu'en août 1955 où le malade est de nouveau hospitalisé à l'hôpital Beaujon où le même traitement est poursuivi ; à cette époque on note des bacilloscopies positives à l'examen direct et l'examen radiologique montre : à droite, une infiltration ulcéro-nodulaire occupant les 2/3 supérieurs du champ pulmonaire avec cavités sous-claviculaires et para-hilaires visibles sur la coupe tomographique à 7 cm. à gauche, infiltration ulcéro-nodulaire occupant les 2/3 supérieurs du poumon ; la coupe tomographique à 9 cm. montrant une petite excavation au niveau de la région inter-cléido-hilaire.

En septembre 1955 le malade est adressé au sanatorium de St.-Martin-du-Tertre pour poursuivre son traitement comprenant P.A.S., I.N.H. et streptomycine.

Le malade sort, sur sa demande, de ce sanatorium en septembre 1956 ; à cette époque on note :

- bacilloscopie négative à l'examen direct
- état général satisfaisant
- l'examen radiologique montre une régression importante des opacités nodulaires au niveau des 2 champs pulmonaires ; toutefois la coupe tomographique à 7 cm. montre toujours l'existence d'une image cavitaire au niveau de la région sous-claviculaire droite.

A cette époque le malade poursuit son traitement en cure libre à la campagne ; celui-ci comporte I.N.H. et P.A.S.

En juillet 1957, le malade accepte une nouvelle hospitalisation au sanatorium de Villier sur Marne ; on constate alors :

- absence de bacille de Koch
- vitesse de sédimentation normale
- au point de vue radiologique, images fibreuses bilatérales surtout localisées au sommet.

Le même traitement est poursuivi.

En août 1957, le malade quitte de nouveau le sanatorium sur sa demande ; il est alors suivi régulièrement à la consultation du centre de Pneumologie de l'hôpital Beaujon par le docteur Lecuyer.

En 1958 le malade stoppe tout traitement.

De 1958 à 1962 on voit apparaître les stigmates d'une insuffisance respiratoire.

En 1962 on note une réduction de 65 % des possibilités dynamiques maximales de la ventilation due à une réduction de la capacité vitale et à une diminution du rapport de Tiffeneau. Les épreuves pharmacodynamiques sont significatives à l'asthme. L'examen radiologique montre des séquelles pulmonaires prédominantes à droite.

De 1962 à 1968 le malade est toujours suivi au centre de Pneumologie de l'hôpital Beaujon ; durant cette période on assiste à des épisodes de surinfections pulmonaires à germes banals.

En février 1968 le malade est hospitalisé pour une dyspnée importante associée à des hémoptysies. Les examens pratiqués alors montrent :

- une vitesse de sédimentation à 35/67
- des bacilloscopies négatives au direct et en cultures
- des épreuves fonctionnelles respiratoires très perturbées avec toujours une amputation de 65 % de la fonction ventilatoire
- l'examen radiologique montre : des poumons très clairs, des calcifications diffuses, de larges images bulleuses du lobe supérieur droit.

Le malade sort du service avec une expectoration minime et l'absence d'hémoptysies.

En décembre 1969 le malade est hospitalisé pour une grande poussée d'insuffisance respiratoire avec fièvre et expectoration muco-purulente. On note alors :

- au point de vue radiologique, très grosses accentuations des images, avec destruction complète du lobe supérieur droit et apparition de séquelles à gauche,
- les épreuves fonctionnelles respiratoires montrent une aggravation de l'insuffisance respiratoire
- la recherche de bacille de Koch est négative à l'examen direct et à l'homogénéisation.

Mais les cultures sur milieu de Loewenstein ensemencées les 21 novembre, les 5 et 11 décembre 1969 montrent sur tous les tubes des colonies de couleur jonquille qui se sont développées à l'obscurité en 75, 60 et 56 jours. Parmi ces colonies on ne retrouve aucune colonie de *Mycobactérium tuberculosis*. Le service de bactériologie du Docteur Goullet a identifié ces colonies comme étant des colonies de M. Xenopi.

Un antibiogramme pratiqué sur ces cultures a révélé les caractères propres à Mycobactérium xénopi (cf. figure ci-jointe).

LAG... 63 ans

44

M. XENOPI

Nombre de colonies
par tube

% de
résistants

CONCLUSIONS

Inoculations ensemencées

Des témoins

ertomycine
1 meg/cm²
5 meg/cm²
10 meg/cm²
50 meg/cm²

41%
0
0
0

Sensibilité
normale

H.
0,1 meg/cm²
0,2 meg/cm²
0,5 meg/cm²
1 meg/cm²

2
41%
0
0

Résistance
partielle

ionamide
2 meg/cm²
4 meg/cm²
8 meg/cm²
16 meg/cm²

1
0
0
0

Sensibilité
normale

mpicine
2 meg/cm²
4 meg/cm²
8 meg/cm²
16 meg/cm²

100
95
55
21

Résistance

ambutol
1 meg/cm²
2 meg/cm²
4 meg/cm²
8 meg/cm²

41%
0
0
0

Sensibilité
normale

ramycine
4 meg/cm²
8 meg/cm²
16 meg/cm²
32 meg/cm²

0
0
0
0

Sensibilité
normale

omycine
10 meg/cm²
20 meg/cm²
30 meg/cm²
40 meg/cm²

0
0
0
0

Sensibilité
normale

APREOMYCINE

cloférine
10 meg/cm²
20 meg/cm²
50 meg/cm²
40 meg/cm²

4
0
0
0

Sensibilité nle.
Sensibilité
normale

L.S.
0,1 meg/cm²
0,5 meg/cm²
1 meg/cm²
5 meg/cm²

100
50
0
0

Résistance

Des intra-dermo-réactions ont été pratiquées chez ce malade et ont donné les résultats suivants :

- I.D.R. à la tuberculine positive
- I.D.R. à la sensitine négative.

EN CONCLUSION :

Ce malade présente, de par ses antécédents, un terrain pulmonaire sur lequel se greffe volontiers des infections à mycobactéries et plus spécialement à Mycobactérium xenopi.

Dans ce cas particulier nous ne pouvons pas affirmer que la mycobactérie joue un rôle pathogène :

- parce que le bacille a été retrouvé à un moment donné et ne l'a plus été ensuite.
- parce que le nombre de colonies retrouvées en culture a été faible (le 21 nov. sur 3 tubes on compte 8, 6, et 9 colonies ; le 5 déc. sur 3 tubes on compte 14, 11, 7 colonies et enfin le 11 déc. seulement sur 2 tubes on compte 17 et 11 colonies),
- parce que, il n'existe pas de réponse aux I.D.R. à la sensitine spécifique.

En pratique, ces conclusions conduisent à ne pas entreprendre de traitement spécifique actuellement. Mais on doit poursuivre la recherche de Mycobactérium xenopi dans l'expectoration et vérifier si au cours des mois ou des années à venir une sensibilité à la sensitine spécifique n'apparaît pas.

II - REVUE DES OBSERVATIONS PUBLIEES DANS LA LITTERATURE

A - En France :

En 1966, premières observations, l'une de Tobé, Gallouédec et Brocard (41), l'autre de Mme. Rouquès (33). Dans ces deux cas, des images d'hyper-clarités visibles aux sommets précédèrent l'évolution de la pneumopathie.

Celle-ci s'annonça par des signes banaux, toux, expectoration, fléchissement de l'état général. Ces deux malades furent opérés et M. xenopi fut cultivé à partir des tissus pathologiques. Les lésions avaient des aspects histologiques semblables à ceux de la tuberculose. Le malade de Mme. Rouquès avait en outre un petit adénocarcinome.

Moreau (29), dans sa thèse inspirée par Thibier et ses collaborateurs, publia six observations. La dernière concernant notre première observation, nous n'analyserons que les cinq autres cas.

Ces malades, 4 hommes et une femme, étaient âgés de 33 à 49 ans. Aucun ne semblait avoir été soumis à empoussiérage. Dans un seul cas l'on retrouvait des antécédents de sinusite. Par contre tous les patients, sans exception, avaient été atteints de tuberculose pulmonaire dans un passé plus ou moins ancien et chez tous un pneumothorax thérapeutique avait laissé d'appréciables séquelles. Dans 4 cas sur 5 les lésions pulmonaires surinfectées par M. xenopi s'étaient fistulisées dans la plèvre.

La première de ces observations montre combien certaines conditions de terrain peuvent favoriser les surinfections à mycobactéries atypiques, puisque le malade de cette observation hébergeait à lui seul deux souches différentes de M. xenopi, l'une pigmentée, et l'autre non pigmentée, souches retrouvées successivement dans l'expectoration et dans la pièce d'exérèse.

Les conditions de découverte de ces pneumopathies furent : une fois un épisode d'allure grippal ; deux fois, toux et expectoration éventuellement hémoptoïque, fatigue, et fébricule ; une fois l'apparition d'une image cavi-taire nouvelle sur un cliché de surveillance ; une fois la mise en évidence de la mycobactérie trouvée dans l'expectoration à l'occasion d'un examen de contrôle chez cet ancien tuberculeux. Ce malade, n'ayant pas été traité en temps opportun, fit une vomique deux ans plus tard.

Chez tous ces malades, les clichés thoraciques ~~montrèrent~~ ^{montrèrent} une ou plu-sieurs cavités, soit pulmonaires, soit pleurales. Ces 5 patients furent opérés, et dans les cinq pièces opératoire M. xenopi fut retrouvé ou trouvé. Lorsque des lésions spécifiques furent observées à l'examen histologique, ces lésions étaient celles de la tuberculose.

Chez 2 malades, des aspects d'emphysème pulmonaire furent signalés par le chirurgien.

J. Gerbeaux et Mme. Joly ont observé (15) que chez un nourrisson, porteur d'un nodule parenchymateux sous-claviculaire droit, l'intra-dermo-réaction était négative à la tuberculine et à diverses sensitives de mycobactéries, mais fortement positive à la sensitine de M. xenopi.

H. Naghavi, collaborateur de R. Parrot, signale (30) qu'au sanatorium de Bligny, en cinq années d'observations, 1.388 malades eurent des cultures positives, que 12 des souches ainsi isolées concernaient des mycobactéries atypiques, et que 3 de ces souches furent identifiées comme M. xenopi. Les patients chez lesquels fut trouvé M. xenopi étaient des hommes de 34, 54 et 59 ans. Ils avaient tous des lésions excavées, l'un d'eux avait été soumis à empoussiérage, un autre était atteint d'un cancer pleuro-pulmonaire. L'auteur déclare qu'il n'a pas cherché à prouver formellement le rôle pathogène de M. xenopi chez ces trois malades.

Au cours de la table ronde (14) présidée par J. Gerbeaux, qui s'est tenue le 24 avril 1968 à la Salpêtrière, diverses observations de pneumopa-thies à M. xenopi furent rapportées ; certaines figuraient déjà dans les tra-vaux que nous venons d'analyser, mais H. Brocard cita deux autres exemples d'atteintes pulmonaires excavées avec présence de M. xenopi dans l'expectora-tion, tandis qu'Israël-Asselain, Chebat, Gilbert et Mlle. Baillet livraient

deux observations de pneumopathies à M. xenopi frappant d'anciens tuberculeux pulmonaires. L'un de ces malades avait une poche résiduelle de pneumothorax thérapeutique perforée dans le poumon, l'autre des lésions excavées du sommet droit.

H. Boisvert fait état, d'une part, de 63 souches qui lui ont été adressées du Havre, parmi lesquelles certaines avaient une signification pathologique et, d'autre part, de 61 souches provenant d'ailleurs et parmi lesquelles 20 avaient été considérées comme responsables d'une affection. Ces observations ne nous ont permis aucun commentaire clinique.

Au Havre, Desbordes et ses collaborateurs (9) rapportent que depuis 1960 et surtout entre 1965 et fin 1968, 450 souches de Mycobactérium xenopi ont été isolées (les 63 premières ayant été examinées par Boisvert). Elles provenaient surtout de l'expectoration de malades atteints de pneumopathies diverses, et dans cinq cas de cultures d'urines. Les malades étaient hospitalisés dans un pavillon isolé sur une hauteur. 278 malades sur 300 ont présenté le M. xenopi une seule fois dans leur expectoration. Chez 32 d'entre eux les cultures ont été plusieurs fois positives, le plus souvent deux fois mais dans 7 cas les cultures ont été trois fois positives et dans un cas le M. xenopi fut trouvé quatre fois. Dans 63 % des cas le M. xenopi fut retrouvé chez des malades présentant une broncho-pneumonie aiguë. 17 avaient eu dans leurs antécédents une tuberculose pulmonaire et en portaient les séquelles radiologiques. 10 % présentaient une tuberculose pulmonaire d'aspect évolutif et recevaient un traitement tuberculostatique ou étaient sur le point de le recevoir. 3 % présentaient une pleurésie séro-fibrineuse. En ce qui concerne les images radiologiques :

- 114 sur 300 avaient une image pulmonaire normale ou bien peu significative en raison de la présence de lésions anciennes, cicatrisées ou non.

- 80 avaient un aspect de broncho-pneumonie aiguë (opacités en foyer unique ou multiples, disparaissant sur les clichés ultérieurs).

- 28 sujets avaient des images nodulaires à macro ou micro-nodules.

- 22 sujets avaient des images d'abcès, de bronchectasies ou de suppurations sur séquelles de tuberculose.

- Enfin 33 avaient une pleurésie.

deux observations de pneumopathies à M. xenopi frappant d'anciens tuberculeux pulmonaires. L'un de ces malades avait une poche résiduelle de pneumothorax thérapeutique perforée dans le poumon, l'autre des lésions excavées du sommet droit.

H. Boisvert fait état, d'une part, de 63 souches qui lui ont été adressées du Havre, parmi lesquelles certaines avaient une signification pathologique et, d'autre part, de 61 souches provenant d'ailleurs et parmi lesquelles 20 avaient été considérées comme responsables d'une affection. Ces observations ne nous ont permis aucun commentaire clinique.

Au Havre, Desbordes et ses collaborateurs (9) rapportent que depuis 1960 et surtout entre 1965 et fin 1968, 450 souches de Mycobactérium xenopi ont été isolées (les 63 premières ayant été examinées par Boisvert). Elles provenaient surtout de l'expectoration de malades atteints de pneumopathies diverses, et dans cinq cas de cultures d'urines. Les malades étaient hospitalisés dans un pavillon isolé sur une hauteur. 278 malades sur 300 ont présenté le M. xenopi une seule fois dans leur expectoration. Chez 32 d'entre eux les cultures ont été plusieurs fois positives, le plus souvent deux fois mais dans 7 cas les cultures ont été trois fois positives et dans un cas le M. xenopi fut trouvé quatre fois. Dans 63 % des cas le M. xenopi fut retrouvé chez des malades présentant une broncho-pneumonie aiguë. 17 avaient eu dans leurs antécédents une tuberculose pulmonaire et en portaient les séquelles radiologiques. 10 % présentaient une tuberculose pulmonaire d'aspect évolutif et recevaient un traitement tuberculostatique ou étaient sur le point de le recevoir. 3 % présentaient une pleurésie séro-fibrineuse. En ce qui concerne les images radiologiques :

- 114 sur 300 avaient une image pulmonaire normale ou bien peu significative en raison de la présence de lésions anciennes, cicatrisées ou non.

- 80 avaient un aspect de broncho-pneumonie aiguë (opacités en foyer unique ou multiples, disparaissant sur les clichés ultérieurs).

- 28 sujets avaient des images nodulaires à macro ou micro-nodules.

- 22 sujets avaient des images d'abcès, de bronchectasies ou de suppurations sur séquelles de tuberculose.

- Enfin 33 avaient une pleurésie.

Deux exérèses ont été pratiquées chez des malades ayant présenté du M. xenopi à la culture des crachats. Dans aucun de ces cas qui avaient été traités pendant plus d'un an par antibiotiques majeurs et de relais, il n'a été retrouvé de M. xenopi dans les pièces d'exérèse et les lésions observées ont été dans un cas : une sclérose diffuse parsemée d'îlots lymphocytaires avec une hyperplasie réticulaire ganglionnaire sans lésion inflammatoire spécifique. Dans un autre cas : sclérose mutilante mal systématisée. Dans un troisième cas où il existe trois cultures positives à M. xenopi avec une seule bacilloscopie positive pour le B.K. mais avec culture négative l'histologie montre une cavité à parois inflammatoires granulomateuses, quelques cellules géantes et pas de réaction épithélioïde.

B - En Grande-Bretagne :

Marks et Schwabacher (25) ont signalé 26 cas de pneumopathies, 20 cliniquement évocateurs et 6 cas douteux. Trois fois la mycobactérie avait été cultivée à partir de pièces opératoires. Nous n'avons trouvé dans le texte que nous possédons ni détail clinique ni description radiologique.

Beck et ses collaborateurs (2) ont rapporté le cas d'un couple ayant présenté une pneumopathie à M. xenopi. En 1954, découverte chez un sujet grec de 56 ans d'une opacité du lobe supérieur droit et de petites calcifications du lobe supérieur gauche. Ces images sont identiques à celles observées sur une radiographie de 1946. Le malade reconnaît avoir fait une hémoptysie en 1918., traitée par le repos et par "des piqûres", mais, depuis il est en bonne santé mise à part une légère toux matinale. La recherche de B.K. dans l'expectoration est négative ainsi que les cultures. Six autres cultures sont pratiquées durant les 21 mois suivants, toujours négatives. En janvier 1957 une colonie lisse, pigmentée, est trouvée sur une culture pratiquée le 28 décembre 1957 à partir de l'expectoration. Pendant les 16 mois suivants on obtient quatre fois des cultures identiques de M. xenopi. En mars 1957 après avoir obtenu la deuxième culture de M. xenopi, on lui conseille de prendre I.N.H. et P.A.S. mais le malade ne peut supporter le P.A.S. et le traitement est interrompu en septembre 1957, soit six mois après. Il n'existe aucun changement clinique ni radiologique pendant cette période et la dernière culture positive est obtenue sept mois après cessation du traitement. Intra-dermo-

réaction positive à la tuberculine. En 1958 fébricule traité par pénicilline et tétracyclines. En 1960, abcès du poumon. Le malade est gardé en observation jusqu'en 1961 date à laquelle il revient en Grèce. Les examens radiologiques restent inchangés. Depuis son retour en Grèce le malade est en excellent état général. Sa femme vient consulter en 1957 pour une toux s'accompagnant d'une expectoration spumeuse apparue depuis trois semaines. A noter d'autre part une asthénie intense. Elle est en bon état général mais à l'auscultation on trouve des roncus dans le poumon droit. Un examen radiologique montre une petite lésion cicatricielle au niveau du lobe supérieur droit. Des cultures sur milieu de Loëwenstein sont entreprises, qui permettent de retrouver également le M. xenopi. Sous traitement, amélioration rapide des signes cliniques et radiologiques. En 1960 la malade est revue pour la dernière fois : elle est en excellente santé.

C - Au Danemark :

Engbaeck et Coll. (12) n'ont prouvé la présence de M. xenopi que dans 4 cas, sur un total de 350 malades chez lesquels avaient été isolées des M. atypiques. Les 3 pneumopathies à M. xenopi qu'ils ont observé ont frappé des hommes dont l'âge allait de 44 ans à 62 ans.

L'une de ces atteintes pulmonaires s'est annoncée par fatigue, amaigrissement, fièvre à 38°, point de côté et expectoration. Les clichés ont montré une infiltration du poumon droit. M. xenopi, fut isolé quatre fois par culture d'expectoration. Le malade n'avait d'I.D. réaction très positive qu'à la sensitine correspondante.

Dans un autre cas, le patient avait subi pour cancer une amputation du rectum. Après l'intervention, étaient apparus une excavation du lobe supérieur et un P.N.O. spontané à droite. La nature de ces accidents n'avait pas été précisée. Des séquelles, images kystiques et bronchectasies persistèrent. Trois ans plus tard, fièvre, fatigue, dyspnée traduisent l'installation et la progression d'une nouvelle atteinte pulmonaire avec infiltration et excavation à gauche. Six cultures donnent des colonies de M. xenopi. Les lésions gauches régressent sous l'action d'un traitement qui associe I.N.H., streptomycine, P.A.S. Malheureusement, le traitement doit être interrompu au bout

de trois mois. Ultérieurement, la pneumopathie réévoluera, n'obéira plus à la thérapeutique et conduira à la mort.

Une troisième observation est intéressante car elle concerne un ancien porcelainier silicotique qui avait des images nettes d'infiltrats et de cavité. En partant de l'expectoration de ce malade, il fut possible d'isoler M. xenopi à de multiples reprises. Les auteurs ont hésité à considérer dans ce cas M. xenopi comme pathogène, car aucune des lésions pulmonaires visibles ne pouvait être attribuée précisément à la mycobactérie. Mais dans les silico-tuberculoses, de la même façon, les lésions de la pneumoconiose et celles de la bacillose sont inextricablement imbriquées.

Rappelons qu'une quatrième observation des auteurs danois concernait une épидidymite suppurée à M. xenopi. Marks et Schwabacher d'une part, Nassau d'autre part, en Grande-Bretagne, avaient signalé la présence de M. xenopi dans les urines mais n'avaient pas réussi à prouver que cette mycobactérie pouvait jouer un rôle pathogène sur l'appareil génito-urinaire.

D - En Belgique :

Dwelshauwers et ses coll. (11) ont reçu dans leur laboratoire 26 souches de M. xenopi. Quatre d'entre elles semblaient avoir été pathogènes pour l'homme ; mais les auteurs ne rapportent que deux observations.

La première concerne un ancien ouvrier métallurgiste de 72 ans, bronchitique et dyspnéique qui, de 1958 à 1961, avait été traité pour une tuberculose pulmonaire certaine, avec présence de M. tuberculosis dans l'expectoration, par antibiotiques et pneumothorax. En 1963, des cavités multiples apparaissent au sommet droit à l'emplacement des lésions anciennes. Dès lors et pendant trois ans, M. xenopi sera cultivé onze fois à partir de l'expectoration.

Le deuxième malade est un homme de 47 ans qui avait été menuisier pendant vingt ans et qui avait pratiqué du ponçage à la bande d'émeri mécanique. Les signes sont ceux d'une tuberculose des deux sommets avec plusieurs géodes de petite taille ; mais, les deux premiers tubages gastriques permettent

d'obtenir sur cultures quelques colonies de *M. xenopi*. Les images radiologiques s'améliorent et les cultures se négativent sous l'action d'un traitement qui associe la streptomycine au P.A.S. et à l'I.N.H. d'abord, puis après lecture de l'antibiogramme, à l'éthionamide.

E - Aux Etats-Unis :

Les deux observations publiées intégralement sont celles de Doyle et Coll. et celle de B. Fields et Coll. La première (10) concernait un homme de 72 ans. Dyspnée d'effort, douleurs thoraciques, toux, expectoration et fatigue annoncèrent la maladie. Sur le cliché : infiltration étendue non homogène des deux lobes supérieurs avec quelques aspects en nids d'abeilles du parenchyme restant. Le malade mourut avant que l'identification du germe fut terminée. La deuxième observation (13) est celle d'une pneumopathie provoquée conjointement par *M. xenopi* et par *Histoplasma capsulatum*. Le malade était un ouvrier blanc du bâtiment ; il était âgé de 53 ans. La maladie s'annonça par douleurs thoracique et toux chez un sujet qui avait beaucoup maigri depuis quatre ans. Sept années plus tôt, son image thoracique était encore normale. Au début de l'observation, clichés et tomographies montraient 3 foyers d'opacités avec dans l'un d'entre eux, une cavité à parois fines. Sur une culture d'expectoration poussèrent 85 colonies de *M. xenopi*. Mais le malade n'ayant pas été traité, son état s'aggrava en quelques mois. Une vaste cavité se creusa dans le lobe supérieur droit. Dans l'expectoration furent identifiées à de multiples reprises *M. xenopi* et *Histoplasma capsulatum*. I.D. réaction, 6 mm. avec 5 U.I. de P.P.D.S., 16 mm. avec une U.I. de sensitine de XENOPI et 17 mm. avec l'histoplasmine. Le malade guérit médicalement. Il reçut à la fois des agents anti-bacillaires (I.N.H., P.A.S., streptomycine) et de l'amphotéricine B.

III - RAPPEL DES PRINCIPALES DONNEES BACTERIOLOGIQUES

En France, H. Boisvert à l'Institut Pasteur de Paris s'est particulièrement intéressé à M. xenopi (4, 5, 6, 7).

A l'isolement sur milieu de Loewenstein Jensen les colonies apparaissent très tardivement, en un à trois mois. Les colonies, petites, saillantes, hémisphériques, d'aspect lisse, se pigmentent avec l'âge le plus souvent en jaune "jonquille" mais pouvant aller du jaune pâle au jaune orangé, ressemblant alors à M. aquae, saprophyte fréquent dans les laboratoires.

La lenteur du développement et la pigmentation expliquent sans doute pourquoi cette mycobactérie est passée longtemps inaperçue dans les laboratoires de clinique. Cependant c'est un germe très facile à identifier : par sa lenteur de croissance, l'aspect bombé et lisse de ses petites colonies, faiblement pigmentées en jaune, surtout par l'aspect microscopique très particulier de ses bacilles fins et assez longs, 6 à 10 microns.

A - Cultures :

Sur milieu de Loewenstein, le bacille est thermophile. A 37°, après ensemencement des produits pathologiques, les colonies n'apparaissent qu'en 30 à 90 jours (ces délais sont moindres sur milieu de Coletsos). Après repiquage du germe déjà isolé le développement est pratiquement nul à 22° ; les colonies sont visibles en moyenne au bout de quatre semaines à 37°, au bout de deux à trois semaines entre 42° et 45°. Les températures optima sont 42° ou 43°.

Les colonies décrites plus haut se teintent exactement de même à la lumière et à l'obscurité. Toutefois des souches non chromogènes sont observées.

Ces colonies sont constituées par des bacilles très fins, très longs, de 6 à 10 microns, dispersés ou en amas lâches. Il existe des formes granuleuses, d'autres à extrémités en massue ; on n'observe pas de ramifications.

Sur milieu de Dubos gélifié, Pattyn, Dwelshawers et ses coll. (11) montrent l'aspect en "oursins" des colonies. En milieu de Dubos les cultures sont homogènes à finement granuleuses, plus granuleuses en Youmans où l'on ne rencontre pas de "cordes". Comme Marks (25) l'avait déjà signalé, M. xenopi se développe en gélose profonde, selon Lebek, à 10 mm., et plus de la surface, à l'instar de M. bovis.

B - Caractères biochimiques :

L'activité catalasique est faible, mais se conserve, après chauffage, pendant 15 minutes à 70°. Une peroxydase faible est décelée dans 20 % des souches (7)

La réduction des nitrates apparaît comme douteuse ou négative. En réalité, sur les cultures en croissance, selon Tacquet, on constate que la réduction des nitrates est masquée par la réduction des nitrites.

L'arylsulfatase observée par Marks (25) est très active.

Le niacin-test, la recherche de la bêta-galactosidase, de l'uréase, demeurent négatifs.

Tacquet note la désintégration amidasique des nicotinamide et pyrazinamide publiée depuis par plusieurs auteurs (11, 12).

C - Antibiogramme :

Sensibilité constante à l'éthionamide et au prothionamide, à la cyclosérine à la kanamycine ; fréquente à la viomycine, variable à la streptomycine, au P.A.S., au P.Z.A. et à la capréomycine ; résistant ou très faiblement sensible à l'I.N.H., résistance habituelle à l'éthambutol, à la rifampicine, constante au T.B.I. et au T.C.H. (hydrazide de l'acide thiopène-2-carboxylique).

Engbaek (12) observe l'inhibition de la culture en gélose de Dubos par 100 unités de Pénicilline. Enfin Doyle (10) signale la sensibilité d'une souche à l'érythromycine. Le tableau caractéristique de l'antibiogramme contribue à l'identification de M. xenopi et permet d'envisager des possibilités thérapeutiques.

D - Identification in vitro par méthodes sérologiques :

Elle est difficile, les germes étant auto-agglutinables. Beck et Stanford (3) étudient 14 souches de *M. xenopi* par la double diffusion en gélose, comparativement avec d'autres espèces de mycobactéries (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, *M. kansasii*, *M. scrofulaceum*). Dix lignes de réaction antigène-anticorps sont observées, cinq communes à toutes, une commune à *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. kansasii*, quatre spécifiques de *M. xenopi*.

D'autre part, une étude d'immuno-fluorescence montre la spécificité de la souche de *M. xenopi* éprouvée.

Tacquet, Tison et Debruyne (35), en se servant d'un immuno-sérum de lapin ont pu différencier par la fixation du complément *M. xenopi* de *M. kansasii*, *M. avium*, *M. aquae* et *M. phlei*.

E - Pouvoir pathogène expérimental :

M. xenopi ne provoque pas de lésions chez le lapin (Boisvert) ou n'en provoque que très peu (Engbaek et coll. : 12). Il donne des lésions pulmonaires chez la souris et des adénopathies chez le cobaye à condition que ce dernier ait été inoculé par voie intra-médiastinale. Lorsque le cobaye est inoculé par voie hypodermique très souvent le germe n'est pas pathogène (on a toutefois pu observer l'apparition d'abcès avec adénopathie satellite), ainsi que des lésions du foie et de la rate.

Certaines souches tuent la poule chez laquelle on retrouve parfois des granulations hépato-spléniques et des bacilles sur frottis ; mais les germes sont moins nombreux qu'après les inoculations de *M. avium*.

F - Place de *M. xenopi* dans la classification de Runyon :

Les observations des différents auteurs, ainsi que les nôtres permettent de conclure à la réalité de l'espèce *xenopi*. Cependant, elle pourrait à première vue, être confondue soit avec le groupe *M. aquae-scrofulaceum*, soit surtout avec le groupe *M. avium-intra-cellulaire pigmentée*.

Comme le groupe *M. aquae-scrofulaceum*, *M. xenopi* est scotochromogène, mais sa pigmentation est progressive et moins marquée. Beaucoup de souches de *M. aquae* ont leur optimum de température à 30°, toutes se développent à 22°.

Les bacilles sont nettement plus courts et plus épais. L'antibiogramme de *M. xenopi* est différent de celui de *M. aquae*, mais ressemble cependant beaucoup à celui du groupe *M. flavescens*, dont les souches sont très eugoniques, à croissance "relativement rapide", avec des bacilles très courts, se développant parfois à 42°.

Plusieurs auteurs (11, 12) ont étudié comparativement *M. xenopi* et *M. avium*. Presque toutes les souches récemment isolées de *M. avium* se développent à 22° après deux mois, facilement après repiquages. Pour *M. xenopi*, même la souche de Schwabacher, isolée en 1959 ne se développe pas à 22° au bout d'un an avec le même ensemencement. L'aspect des colonies, surtout sur milieu gélosé, est nettement dissemblable. Avec les mêmes amidases et la même nitritase, *M. xenopi* se distingue par une forte activité arylsulfatasique, qui est nulle chez *M. avium*. L'antibiogramme surtout est très différent, *M. avium* n'étant sensible qu'à la cyclosérine. *M. avium* fraîchement isolé est très pathogène pour la poule et le lapin, tandis que *M. xenopi* ne l'est, plus faiblement, que pour la poule.

M. intra-cellulaire se développe facilement à 22°, peu fréquemment à 45°. Son arylsulfatase est nettement plus faible que celle de *M. xenopi*. Enfin son pouvoir pathogène, irrégulier, l'est aussi bien pour la poule que pour le lapin.

L'ensemble des caractères communs avec *M. avium* : thermophilie, réduction des nitrites, désintégration du nicotinamide et du pyrazinamide, pouvoir pathogène pour la poule, existence enfin d'une variété non pigmentée font ranger *M. xenopi* dans le groupe 3 de Runyon. (19).

G - La présence de *M. xenopi* dans la nature :

L'habitat habituel de *M. xenopi* reste assez mystérieux. Marks (26) pensait que les oiseaux de mer constituaient le "réservoir à virus". Cependant, il n'a pas été retrouvé jusqu'ici chez les oiseaux, ni par Pattyn chez les oiseaux du zoo d'Anvers, ni par Névot et Guillon qui ont autopsié 124 oiseaux de mer victimes du mazout. En définitif, en dehors des produits d'origine humaine, *M. xenopi* dont on connaît la stricte thermophilie, n'a été découvert, d'une façon paradoxale, que chez des animaux à sang froid, deux crapauds (par Schwabacher et Elkan), et deux fois dans des eaux usées et de piscine par Tison, Devulder et Tacquet (40).

H - Implications pratiques des données bactériologiques :

De toutes les données précédentes, trois surtout méritent d'être retenues par le clinicien.

1 - Les cultures sur Loewenstein-Jensen étant conservées à 37°, un délai d'observation de trois mois minimum est indispensable si l'on ne veut pas méconnaître la présence de M. xenopi dans les produits ensemencés.

2 - La pigmentation habituelle des colonies indique que la mycobactérie est atypique.

3 - Les caractères de l'antibiogramme permettent presque à eux seuls d'identifier M. xenopi ; mais dès lors l'identification définitive sera confiée à des laboratoires hautement spécialisés comme ceux de l'Institut Pasteur.

I - Anatomo-Pathologie :

Elle a toujours paru semblable à celle de la tuberculose et la pièce d'excrète de notre troisième observation se conforme à la règle. De petites différences apparaîtraient cependant : notamment l'importance plus grande du nombre de cellules géantes et une moindre réaction caséuse.

DISCUSSION. - ESQUISSE NOSOGRAPHIQUE

Les faits recueillis dans la littérature et ceux rapportés dans nos propres observations permettent désormais de définir le cadre nosologique des pneumopathies à M. xenopi.

I - CONDITIONS D'APPARITION

A - REPARTITION GEOGRAPHIQUE :

Les infections à M. xenopi ne surviennent, actuellement tout au moins, qu'en certains pays et en certains lieux.

Aux Etats-Unis, où les mycobactéries atypiques suscitent un très grand intérêt, M. xenopi n'est observé que bien rarement. Hobby, Redmond, Runyon, Schaeffer Wayne et Ruth Wickelhausen (1967) rassemblèrent 582 souches de Mycobactéries presque toutes atypiques ; 391 provenaient de malades atteints d'affections pulmonaires. Or, aucune souche de M. xenopi ne fut identifiée dans cette étude (21). Les auteurs se demandent si l'absence d'informations sur cette espèce nouvellement caractérisée ne pourrait pas expliquer ces résultats. "Cependant, écrivent-ils, les propriétés de M. xenopi sont si nettes qu'il semble bien qu'aucun cas d'infection à M. xenopi ne fut compris dans la série".

Kestle, Abbot et Kubica (1967), à l'examen desquels furent soumises plusieurs centaines de souches de mycobactéries, précisèrent pour chacune de ces souches une série de 47 caractères différents. A l'issue de ce travail (22) ils trouvèrent 8 souches sur lesquelles ils portèrent le diagnostic de M. xenopi. Sur les 344 souches pour lesquelles les auteurs furent à même d'utiliser des informations cliniques, 3 avaient des caractères qui les rapprochaient

davantage de M. xenopi que de tout autre germe, et ces 3 souches étaient impliquées dans des affections qui ressemblaient à celles que les observations de Marks et de Boisvert avaient fait connaître. Ainsi, ajoutent les auteurs, dans le groupe 3 des non-photochromogènes, le bacille de Battey et les germes identifiés comme M. xenopi représentent-ils les variétés essentielles de mycobactéries en relation avec une maladie. Nous n'avons cependant trouvé dans la littérature américaine que les deux observations complètes de pneumopathies à M. xenopi déjà analysées.

Les souches de M. xenopi identifiées aux Pays-Bas (Manten), au Danemark (Engbaek et Coll.) n'ont qu'assez rarement joué un rôle pathogène. En Belgique (Dwelshauwers et Coll.) il en est de même ; c'est ainsi que le pourcentage des souches "atypiques" réputées pathogènes par rapport à celles de M. tuberculosis est de 1,6 % au sanatorium de Marcinelle et de 0,6 % dans les sanatoria de la région de Bruxelles.

En Grande-Bretagne, où le germe est très attentivement recherché, tous les cas cliniques sauf 3 furent découverts, soit à Londres, soit dans les villes côtières du Sud-Est de l'Angleterre et du Pays de Galles. Aucun cas ne fut découvert ni dans le Midland ni dans le Nord de l'Angleterre, bien qu'en ces régions d'autres mycobactéries atypiques aient été retrouvées fréquemment. D'autre part, contrastant avec la faible incidence des infections à M. xenopi rapportées aux Pays-Bas et au Danemark où le bacille a été retrouvé dans moins de 2 % des isollements de mycobactéries autres que M. tuberculosis, sa fréquence a été beaucoup plus élevée dans le matériel de Beck et Stanford (3) : 12 sur 51 isolement, 2^e place derrière le M. kansasii (19 fois isolé).

En France, M. xenopi n'est signalé que dans quelques régions. Souvent rencontré au Havre (Desbordes et Coll.), où plus de 300 souches ont été isolées, il ne l'est presque jamais à Lille où, cependant, sont conduites de très importantes études sur les mycobactéries atypiques. Nos observations, à la suite de plusieurs autres, montrent qu'il faut compter avec ce germe dans la région parisienne. A l'Institut Pasteur de Paris, depuis 1960, sur 796 souches de mycobactéries atypiques, 124 M. xenopi ont été identifiées dont 55 provenaient de laboratoires de la région parisienne, 4 de Savoie (Tobé, Boyé), 1 de Lille, 1 d'Alsace, 63 enfin du centre hospitalier du Havre (Liaudet J.). A l'Institut Pasteur de Lyon, ce germe est rarement isolé, et seulement comme saprophyte (J. Viallier).

R. Thibier s'était demandé si quelques malades et spécialement celui de notre observation 1, ne s'étaient pas infectés en Afrique. Il avait retenu le fait que le frère de notre premier patient avait, lui aussi, vécu sur le continent africain et avait eu de 1950 à 1953 une pneumopathie considérée alors comme tuberculeuse. Mais nous n'avons retrouvé aucun renseignement sur la bactériologie de ce dernier cas et les deux frères n'avaient pas séjourné dans la même région de l'Afrique

B - TERRAIN INDIVIDUEL :

SEXE ET AGE : les pneumopathies à M. xenopi frappent surtout les personnes du sexe masculin après l'âge de 35 à 40 ans. Nos quatre premiers malades étaient des hommes de 36, 41, 45 et 46 ans. Le dernier était âgé de 63 ans. A noter que Beck et Keeping (2) signalent un cas de pneumopathie à M. xenopi chez une femme.

ANTECEDENTS ET ASSOCIATIONS PATHOLOGIQUES : L'EMPOUSSIERAGE :

Il est bien rare que les pneumopathies à M. xenopi se développent chez des sujets par ailleurs sains et n'ayant aucun des antécédents qui vont être étudiés.

Beaucoup surviennent chez d'anciens tuberculeux pulmonaires. Le malade de notre première observation avait, depuis quatorze ans, de petits nodules apicaux vraisemblablement tuberculeux et les clichés de notre deuxième malade montraient des nodules crétacés anciens. Quant au 5e malade, il présentait une infiltration ulcéro-nodulaire bilatérale (importantes lésions de tuberculose mutilante entraînant une grande insuffisance respiratoire).

La bronchite chronique (souvent favorisée par le tabac), l'emphysème pulmonaire, les infections des voies respiratoires hautes et divers empoussiérages sont des facteurs fréquents, mais inconstamment signalés. Risquant d'être parfois méconnus, ils méritent d'être recherchés systématiquement.

Quatre de nos patients étaient de gros fumeurs bronchitiques : l'un avait des images anciennes d'emphysème, deux d'entre eux, de même qu'un autre malade de Thibier, avaient des antécédents plus ou moins récents de sinusite. Enfin les trois premiers malades avaient été soumis à un empoussiérage.

D'autres travaux, soit cliniques, soit cliniques et expérimentaux ont déjà montré le rôle des facteurs précédents à l'origine de pneumopathies dues à des mycobactéries atypiques qui n'étaient pas précisément M. xenopi, rôle de la bronchite et de l'emphysème préalable (Bates : 1), de l'empoussiérage et tout spécialement par la silice (Gernez-Rieux et son école : Tacquet 37). Toutefois, dans les observations que nous avons passées en revue, M. xenopi n'a été trouvé comme agent pathogène que chez un seul silicosé. Rappelons enfin les chiffres précédemment cités : le pourcentage des souches pathogènes par rapport à celles de M. tuberculosis est de 1,6 % au sanatorium de Marcienne implanté dans une région minière qui héberge 50 % de malades silicotiques contre 0,6 % dans les sanatoria de la région de Bruxelles.

Enfin, dans quelques cas, les pneumopathies à M. xenopi ont frappé des sujets qui avaient eu ou avaient un cancer, lequel ne siégeait pas toujours dans le poumon et une fois la mycobactériose s'était associée à une histoplasmose.

C - CONTAMINATION :

Plusieurs aspects sont à envisager mais aucune solution satisfaisante ne peut être apportée. Nous ne ferons ici que rassembler diverses hypothèses.

En prenant le point de départ théorique de la contamination nous envisagerons d'abord le problème du réservoir microbien. Si la présence de M. xenopi a été retrouvée par Schwabacher et Elkan chez deux crapauds elle ne permet pas d'affirmer que le crapaud est le réservoir animal. La localisation géographique de M. xenopi a longtemps fait envisager la possibilité d'une contamination à partir des oiseaux de mer. Mais comme nous l'avons vu des études minutieuses n'ont pas permis de le prouver.

Nous retrouvons souvent M. xenopi dans le milieu exogène entourant l'homme. En effet, Tison, Devulder et Tacquet (40) ont retrouvé cette mycobactérie une fois dans les eaux d'une piscine et une fois dans les eaux usées d'origine hospitalière. Quant à Hennebert, Korsak, Leblanc et Millet (20) ils ont constaté la présence de M. xenopi dans le beurre, le lait et de nombreux aliments. Mais peut-on considérer ces réservoirs comme véritable origine de la contamination ?

Quant à la contamination inter-humaine, elle n'est absolument pas prouvée mais les différentes constatations suivantes permettent de l'évoquer.

1 - Tout d'abord la constatation de deux foyers endémiques importants celui du Havre cité par J. Desbordes-Lize et celui de Londres peuvent permettre d'évoquer la possibilité de cette contamination inter-humaine. Millet, Korsak et Henneberg (28) posent également ce problème.

2 - Beck, Keeping et Zorab (2) ont décrit une infection à M. xenopi chez un couple en 1963. Le problème de la contamination n'est pas résolu dans ce cas, la présence de M. xenopi ayant été prouvée une seule fois seulement chez la femme contre 18 fois chez l'homme. La contamination de la femme est-elle vraisemblable ou s'agit-il d'une souillure ? Les auteurs ont retenu la première hypothèse.

3 - Enfin il existe le cas de notre quatrième malade qui a fait à plusieurs reprises des séjours au Havre, important foyer d'endémie.

Au total, que peut-on retenir des possibilités de contamination ? Tout d'abord, nous pouvons éliminer comme Hennebert et Korsak (20) la possibilité d'une mutation du bacille tuberculeux. Ensuite, deux hypothèses peuvent être émises, d'une part la contagion par le milieu extérieur ou inter-humaine peut être envisagée mais celle-ci est peu importante et non encore prouvée, et que d'autre part interviennent dans celle-ci un certain nombre de facteurs favorisant le développement de la mycobactérie qui est le plus souvent saprophyte (silicose par exemple). Néanmoins des recherches systématiques permettront d'apporter la clef du problème.

II - SIGNES CLINIQUES :

Les pneumopathies à mycobactéries atypiques, et parmi celles-ci les pneumopathies à M. xenopi, ont des signes semblables à ceux de la tuberculose pulmonaire ou, plus rarement, à ceux d'une suppuration pulmonaire. Il arrive qu'elles ne déclenchent qu'une symptomatologie discrète. Moreau, dans sa thèse (29), fait état de 6 observations d'infections à M. xenopi dont 4 furent des découvertes d'examen systématique.

Dans deux de nos cas, le début de la maladie a été précédé de douleurs articulaires, et les patients se sont sentis très fatigués pendant plusieurs mois ; mais ces remarques n'ont pas été faites dans d'autres observations.

Les signes cliniques n'ont donc aucune spécificité et ne permettent pas de soupçonner l'agent causal.

III - SIGNES RADIOLOGIQUES :

Les signes radiologiques, comme les signes cliniques, ressemblent beaucoup à ceux de la tuberculose. Cependant, et deux de nos cas le montrent bien, les cavités, les images d'hyperclarté ont souvent un aspect aréolaire, une allure de bulles, de zones emphysémateuses qui poussent à ne pas admettre trop vite le diagnostic de bacillose pulmonaire et invitent à rechercher un germe autre : le M. xenopi. Certains auteurs tel que Pfuetze ont d'ailleurs signalé quelques différences : les cavernes auraient très fréquemment des parois fines ; d'autre part, les disséminations bronchogènes à distance seraient relativement plus rares que dans la tuberculose pulmonaire.

IV - SIGNES BACTERIOLOGIQUES :

Ces signes sont les seuls qui permettent de porter le diagnostic exact.

Les souches de M. xenopi isolées chez nos malades n'avaient aucun caractère original par rapport à ceux des souches déjà connues.

Mais trois de nos observations doivent inciter à ne pas appliquer toujours à la lettre les règles jusqu'ici admises pour asseoir sur les données bactériologiques le diagnostic d'une pneumopathie à mycobactérie atypique. Les critères suivants ont été généralement retenus :

a - Trouver la même mycobactérie atypique plusieurs fois et, si possible, à quatre reprises au moins dans l'expectoration. La découverte du germe dans le liquide de tubage gastrique, susceptible de contenir des contaminants d'origine exogène, est un argument de moindre poids que sa découverte dans les crachats.

b - La même souche de mycobactérie atypique doit être isolée à plusieurs reprises chez le même sujet ; on exclura de la sorte des saprophytes occasionnels.

Il est préférable que l'isolement du germe à partir des produits pathologiques et son identification aient été effectués dans plusieurs laboratoires de bactériologie, ce qui permet de réduire la fréquence des erreurs par contaminants de laboratoire.

Yamamoto et Coll., exigent la présence abondante de germes, se traduisant à la culture par la présence d'au moins cent colonies.

c - Lorsque le malade est opéré, faire la preuve que le germe incriminé est bien présent dans la pièce d'exérèse. Cette preuve est donnée par ensemencements positifs et prend une valeur maxima si le fragment tissulaire ensemencé est le siège de lésions telles que peuvent en provoquer les mycobactéries.

d - Ne jamais trouver ni *M. tuberculosis*, ni *M. bovis*, que ce soit dans l'expectoration ou dans la pièce d'exérèse.

e - Avoir observé que la mycobactérie atypique apparaît dans l'expectoration au cours d'une phase active de la maladie, soit à son début, soit au cours d'une poussée d'aggravation (Yamamoto). Cet argument ne doit servir au clinicien que s'il n'en possède pas de meilleurs.

Il était certes indispensable de mettre en garde les médecins contre certains abus qui consisteraient à prendre pour un germe pathogène toute mycobactérie trouvée après ensemencement sur Loewenstein de l'expectoration ou du liquide gastrique chez un malade atteint d'une affection respiratoire. Il est néanmoins probable que chez quelques sujets, souffrant de pneumopathies à mycobactéries atypiques limitées et peu graves, les émissions de germes sont, comme dans les formes analogues de la tuberculose pulmonaire, pauvres et rares. Aussi en adoptant, à la suite de Yamamoto (43), des critères trop sévères et trop nombreux, risque-t-on de ne jamais identifier de telles pneumopathies.

Si nous revenons à nos propres cas, le premier satisfait bien aux exigences bactériologiques les plus sévères, bien qu'en l'absence d'intervention, aucune étude de la pièce n'ait été possible. Mais dans les autres cas, *M. xenopi* n'avait été trouvé ni très souvent ni en très grand nombre dans les prélèvements qui avaient été faits ; cependant, l'étude d'un fragment cavitaire, le malade ayant été opéré, a bien prouvé en définitive dans notre troisième observation le rôle de la mycobactérie.

Ces réserves étant formulées, l'on ne saurait trop rappeler combien il est banal dans un laboratoire travaillant pour un service de pneumologie, ou pour un sanatorium, de voir pousser sur milieu de Loewenstein-Jensen commencé avec des produits pathologiques, une colonie ou quelques rares colonies pigmentées de mycobactéries. L'éventualité d'une simple contamination de laboratoire, toujours possible, étant éliminée s'il s'agit, comme il est habituel, de *M. aquae*, il y a de fortes chances pour que ce germe n'ait aucune signification pathologique.

En revanche, s'il s'agit de *M. xenopi* qui est loin d'être toujours pathogène, mais qui l'est quelquefois, il importe d'étudier minutieusement les arguments qui plaident en faveur de l'une ou de l'autre de ces hypothèses.

V - SIGNES FOURNIS PAR LES INTRA-DERMO-REACTIONS AUX SENSITINES :

Dans le service de M. le professeur R. Lesobre nous avons pratiqué plusieurs séries de tests. En effet M. Magnusson a bien voulu nous adresser du Statens Serum Institute de Copenhague une sensitine purifiée de *Mycobactérium xenopi*, dosée à 0,1 g. par 0,1 ml., avec 0,085 % de Tween 80 et une tuberculine purifiée de référence dosée à 1 TU. par 0,1 ml.

I) MATERIEL ET METHODE :

Ce sont les produits précédents que nous avons utilisés sur certains malades du service de M. Lesobre.

Mais, nous nous sommes rapidement aperçus qu'en injections intra-dermiques ils donnaient parfois des réactions locales intenses et qui pouvaient mettre plusieurs semaines à s'éteindre. Aussi, après avoir testé 4 personnes avec 0,1 ml. de chacun des antigènes, avons-nous opéré avec 0,05 ml.

Chaque personne recevait une intra-dermo-réaction avec la sensitine de *M. xenopi* à l'avant-bras d'un côté et, en même temps, une intra-dermo-réaction avec la tuberculine purifiée de l'autre côté. Ces I.D. réactions étaient examinées tous les jours pendant cinq jours ; le diamètre de l'érythème, d'une part, celui de la zone indurée et tuméfiée, d'autre part, étaient chaque fois mesurés.

Ont été considérées comme positives les intra-dermo-réactions qui avaient provoqué une zone d'induration supérieure à 5 mm.

II) RESULTATS :

Nos sujets avaient des états pathologiques divers. L'un d'eux n'était pas un malade. Les résultats des I.D. réactions seront donnés en les rapprochant des conditions, pathologiques ou non, qui avaient conduit à prescrire ces tests.

1 - Deux hommes avaient des pneumopathies à M. xenopi.

L'un, âgé de 41 ans, avait une réaction beaucoup plus fortement positive avec la sensitine de M. xenopi qu'avec la tuberculine.

L'autre, âgé de 45 ans, avait des réactions intensément, on peut même dire monstrueusement positives à la fois avec la sensitine et avec la tuberculine.

2 - Chez un homme de 48 ans ayant des nodules denses dans le culmen et chez lequel M. xenopi avait été trouvé une fois dans l'expectoration le diagnostic restait hésitant car la culture positive était très pauvre, une colonie dans un tube.

Les intra-dermo-réactions furent exécutées et donnèrent des résultats fortement positifs à la fois avec la tuberculine et avec la sensitine de M. xenopi.

3 - Ensuite les intra-dermo-réactions furent exécutées à l'hôpital Beaujon sur un assistant en médecine, sur tous les entrants d'une salle de Pneumologie et sur quelques malades de consultation du service du Pr. Fauvert.

A - Le médecin, 58 ans, avait des I.D. réactions très positives avec la sensitine de M. xenopi et avec la tuberculine purifiée.

B - Chez 10 malades du sexe masculin, âgés de 23 à 62 ans, considérés comme des tuberculeux en évolution ou comme d'anciens tuberculeux pulmonaires, l'I.D. réaction à la tuberculine purifiée fut positive 10 fois et l'I.D. réaction à la sensitine de M. xenopi fut positive 6 fois.

Par conséquent, chez les tuberculeux pulmonaires la réaction à la sensitine s'est révélée assez souvent positive et même, chez 3 sujets, cette réaction était plus importante que la réaction similaire à la tuberculine.

C - Un malade de 40 ans, atteint d'une pneumopathie subaiguë non identifiée, a des I.D. réactions négatives avec la sensitine et avec la tuberculine.

D - Un malade, ancien tuberculeux pulmonaire, atteint maintenant d'une bronchopneumopathie chronique, rejette régulièrement une mycobactérie à colonies scotochromogènes dont l'identification a révélé une mycobactérie de type *xenopi*. L'I.D. réaction à la tuberculine est positive, par contre l'I.D. réaction pratiquée avec la sensitine est négative.

E - Un malade de 60 ans, atteint d'une pneumopathie devant laquelle on hésite entre une miliaire froide tuberculeuse et une sarcoïdose, a des tuberculino réactions complètement négatives. L'I.D. réaction avec la sensitine de M. xenopi sera elle aussi tout à fait négative.

F - Trois sarcoïdoses pulmonaires, chez un homme de 23 ans et chez deux femmes l'une de 30 ans et l'autre de 45 ans. Chez eux, les deux types d'intra-dermo-réactions sont entièrement négatifs.

G - Un Nord-Africain de 31 ans, atteint de silicose à forme miliaire a une I.D. réaction positive avec la sensitine, négative avec la tuberculine.

H - Enfin des tests pratiqués chez des malades porteurs d'hémopathies diverses (une splénomégalie myéloïde de 69 ans, trois maladies de Hodgkin de 20, 34 et 60 ans, deux réticulosarcomes de 54 et 65 ans) nous ont montré une négativation à la tuberculine ainsi qu'à la sensitine.

CONCLUSIONS :

Chez un sujet qui a peut-être une pneumopathie à M. xenopi, obtenir une I.D. réaction négative ou très faiblement positive avec la tuberculine et une I.D. réaction fortement positive avec la sensitine de M. xenopi est un fait d'observation qui apporte un bon argument au diagnostic de mycobactériose.

Par contre, si les deux réactions sont nettement positives, même si la réaction à la sensitine est plus forte que la réaction à la tuberculine, il est impossible d'en tirer le moindre argument en faveur d'une mycobactériose.

Dans nos observations les résultats des tests pratiqués nous ont donné des renseignements divers.

- Obs. n° 1, réaction positive à la sensitine, négative à la tuberculine, donc très en faveur de M. xenopi.
- Obs. n° 2 et 3, réactions non pratiquées.
- Obs. n° 4 réponses identiques à la tuberculine et à la sensitine.
- Obs. n° 5 réponse négative à la sensitine et positive à la tuberculine.

Dans ces deux derniers cas aucun argument en faveur d'une affection à Mycobactérium xenopi.

Hennebert et ses collaborateurs (20) ont également pratiqué des réactions cutanées avec divers sensitines provenant des mycobactéries suivantes : xenopi, Battey, Kansasii, avium, P.P.D.S.

Ainsi dans un cas d'infection pulmonaire à Mycobactérium Xenopi on note une réaction importante à la sensitine correspondante et une plus faible à la sensitine Battey, les autres réactions étant négatives.

Dans un deuxième cas d'infection pulmonaire due à Mycobactérium xenopi n'ont été utilisées que la tuberculine et la sensitine de Mycobactérium xenopi les réponses obtenues furent négatives à la tuberculine et positive pour le xenopi.

Chez un patient en traitement pour une tuberculose pulmonaire, trois mois après la dernière émission de bacille de Koch ont été isolées une seule fois plusieurs colonies de *Mycobactérium xenopi*. Les réactions cutanées alors pratiquées ont été positives pour la seule sensitine de *xenopi*. Les tests ont été pratiqués deux fois avec deux lots différents de sensitine ; les réactions ont été parallèles.

Enfin les réactions cutanées ont été pratiquées dans un groupe témoin de six adultes atteints de tuberculose pulmonaire. La réponse à chaque fois fut plus importante pour la tuberculine.

En conclusion, nos résultats et ceux de Hennebert et collaborateurs (20) sont concordants. De ces résultats nous pouvons rapprocher l'étude faite au Havre par Desbordes et collaborateurs (9).

VI - EVOLUTION ET PRONOSTIC :

Sans traitement bien adapté au germe, l'évolution risque d'être grave et peut aboutir à la mort en quelques mois ou années ; mais les cas qui ont été reconnus et n'ont pas été traités restent exceptionnels.

VII - MESURES DE PREVENTION EVENTUELLES ET TRAITEMENT :

Les malades atteints de pneumopathies à M. xenopi peuvent-ils contaminer les personnes de leur entourage, tuberculeuses ou non, allergiques ou non à la tuberculine ? Doivent-ils être isolés ? Il est difficile aujourd'hui de répondre à cette question, et jusqu'ici l'isolement n'a pas été imposé ; or, ni à l'hôpital, ni en sanatorium, ni en milieu familial, la mycobactérie n'a paru se répandre au voisinage des sujets atteints. Cependant, deux exceptions, répondant à deux foyers endémiques, ont été signalées : l'un au Havre, l'autre dans un hôpital londonien.

C'est sans doute parce que les expectorations sont rarement très riches en mycobactéries que les risques de contagion sont faibles. Néanmoins, il sera intéressant de procéder à de nouvelles études pour savoir si les réactions à la sensitine spécifique se positivent ou s'intensifient chez les personnes qui approchent les patients atteints de pneumopathies à M. xenopi.

Le traitement obéira aux principes généraux que la thérapeutique anti-tuberculeuse a permis de dégager. C'est ainsi que chaque malade recevra, s'il peut les supporter, plusieurs produits actifs contre la souche de M. xenopi qui a été isolée chez lui. L'éthionamide ou le prothionamide, s'ils sont tolérés, seront toujours utilisés dans cette association, car jusqu'à présent toutes les souches étudiées étaient très sensibles à ces médicaments.

Il n'est pas inutile de tester aussi la souche vis-à-vis d'antibiotiques inefficaces sur la tuberculose, certains d'entre eux pouvant se révéler bactériostatiques sur M. xenopi.

Lorsque les pneumopathies à M. xenopi déjà publiées ont permis une intervention chirurgicale, celle-ci n'a généralement été conseillée et réalisée que sous couvert d'un traitement médical. Ces interventions ont été parfois assez sérieuses, lorsqu'elles s'adressaient à des emphysémateux ou à des sujets qui gardaient d'importantes séquelles pleuro-pulmonaires de tuberculose.

Dans tous les cas où l'on est intervenu et dans le nôtre en particulier la mycobactérie a été retrouvée dans la pièce opératoire, même lorsqu'une antibiothérapie préalable avait été conduite pendant plusieurs mois. Le traitement n'avait peut-être pas toujours été très rigoureux. Il n'empêche que le pronostic lointain de telles pneumopathies traitées uniquement par des moyens médicaux paraît encore incertain, même si les principaux antibiotiques auxquels le germe s'est montré sensible ont été administrés pendant quinze à vingt-quatre mois.

C O N C L U S I O N

1 - Diverses observations relevées dans la littérature mondiale et deux au moins, sur les cinq rapportées dans cette thèse, permettent d'affirmer que M. xenopi est responsable de certaines pneumopathies.

2 - Trouvé dans l'expectoration ou dans les exsudats prélevés par tubage gastrique chez un patient atteint d'une affection respiratoire, M. xenopi joue tantôt le rôle de germe pathogène, tantôt celui plus modeste de simple saprophyte.

3 - Le rôle exact qui doit lui être attribué chez un malade donné est plus ou moins difficile à reconnaître. Dans deux de nos observations (obs. 1 et 3) son rôle d'agent pathogène est certain, dans une autre (obs. 2) il reste probable ; dans les deux dernières il paraît très discutable.

4 - Les critères considérés généralement comme indispensables et suffisants pour affirmer devant une pneumopathie le rôle pathogène de M. xenopi sont : cultures richement et plusieurs fois positives après ensemencement de l'expectoration, absence constante dans les crachats d'une autre mycobactérie et, en particulier, de M. Tuberculosis, I.D. réactions électivement positives à la sensitine de M. xenopi, culture du germe à partir d'une lésion pulmonaire lorsque l'intervention d'exérèse est réalisée.

5 - Ces critères, sauf peut-être le dernier, laissent persister des risques d'erreur par excès et par défaut. Dans certaines pneumopathies au cours desquelles M. xenopi n'est cultivé que rarement et pauvrement à partir de l'expectoration, le germe est bien pathogène, puisqu'on le retrouve dans les lésions réséquées. Il existe donc des mycobactéries à germes peu nombreux comme il existe des tuberculoses pauci-bacillaires et notre observation n° 3 en est un exemple.

6 - Les I.D. réactions à la sensitine de M. xenopi, tout comme les I.D. réactions à la tuberculine sont négatives chez les sujets atteints d'affections qui suppriment les réactions d'hypersensibilité retardée (sarcoïdose, maladie de Hodgkin, réticulosarcomes, hémopathies).

7 - Les I.D. réactions à la sensitine de M. xenopi sont très souvent positives chez les sujets allergiques à la tuberculine et, en particulier, chez les tuberculeux pulmonaires. Parfois, même, sensitine et tuberculine donnent chez de tels sujets des réactions d'égale intensité.

8 - La réponse de l'I.D. réaction à la sensitine de M. xenopi n'acquiert donc une valeur diagnostique que si cette I.D. réaction est très franchement positive, alors que la tuberculine et que les autres sensitines de mycobactéries atypiques ne provoquent que des réactions faibles ou nulles.

9 - Lorsque M. xenopi est découvert dans l'expectoration d'un patient tandis que, chez ce sujet, l'I.D. réaction à la sensitine reste négative, comme dans notre observation n° 4, c'est que M. xenopi n'est probablement là qu'un saprophyte. Cependant, cette conclusion pourrait être discutée. Tous les sujets atteints d'une tuberculose-maladie n'ont pas des tuberculino-réactions franchement positives.

10 - La répartition géographique de M. xenopi est très inégale. La présence de la mycobactérie n'est que rarement signalée dans beaucoup de pays. Les zones d'élection de M. xenopi sont les deux rives de la Manche, le sud de la Grande-Bretagne d'un côté, la ville du Havre de l'autre.

11 - Les pneumopathies à M. xenopi frappent surtout des adultes du sexe masculin qui ont, isolés ou associés, des antécédents d'empoussiérage, de bronchite chronique, d'emphysème ou de tuberculose.

12 - Les signes cliniques et radiologiques de ces pneumopathies ressemblent à ceux de la tuberculose ou, plus rarement, à ceux d'une suppuration. Cependant, et deux de nos observations le montrent bien, des cavités, des images d'hyperclarté existent souvent et prennent volontiers un aspect aréolaire, une allure de bulles, de zones emphysémateuses, inhabituels dans les tuberculoses non traitées.

13 - L'évolution spontanée des pneumopathies à M. xenopi peut être mortelle.

14 - Le traitement médical doit être dicté par les résultats de l'anti-biogramme. La mycobactérie est toujours sensible à plusieurs médicaments anti-bacillaires et spécialement à l'éthionamide, au prothionamide, à la cyclo-sérine et à la kanamycine.

15 - Le seul traitement médical n'assure peut-être pas de guérisons très solides. L'exérèse est généralement conseillée lorsqu'elle est réalisable.

16 - Nous ignorons quels sont les réservoirs naturels de M. xenopi. Des cas de contagion d'homme à homme ont été signalées. L'étude du virage des I.D. réactions à la sensitine, dans les milieux contaminés, permettra d'apprécier les risques de transmission inter-humaine.

17 - Du point de vue de la pathologie générale, les pneumopathies à M. xenopi représentent peut-être les premiers essais d'adaptation à l'homme d'une espèce ordinairement saprophytique. La régression numérique en certains pays des infections à M. tuberculosis risque sans doute d'ouvrir un champ libre aux mycobactéries atypiques moins bien douées pour jouer un rôle pathogène.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur R. LESOBRE

Professeur BEAUMONT

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Robert MALLET

B I B L I O G R A P H I E

(1) - BATES, J.H. -

A study of pulmonary disease associated with mycobacteria other than *Mycobacterium tuberculosis*. Clinical characteristics. - XX. A report of the veterans Administration, Armed Forces Cooperative Study on the chemotherapy of tuberculosis. Amer. Rev. Resp. Dis., 1967. 96. 1.151-1.157.

(2) - BECK, A., KEEPING J.A. and ZORAB. P.A. -

Anonymous mycobacteria in man and wife. Tubercle, 1963. 44. 378.

(3) - BECK A., and STANFORD J.L. -

Mycobacterium Xenopi : a study of sixteen strain. Tubercle, 1968. 49. 226.

(4) - BOISVERT H. -

Mycobacterium xenopi, mycobactérie scotochromogène, thermophile, dysgonique, éventuellement pathogène pour l'homme. Ann. Inst. Pasteur. Paris. 1965. 109. 447.

(5) - BOISVERT H. -

Réactions aux tuberculines et "sensitines" dans les infections à mycobactéries. Bulletin et Mémoires de la société Médicale de Passy. 1965. 31. 157-187.

(6) - BOISVERT H. -

Etude des souches de mycobactéries dites "atypiques" (bacilles paratuberculeux) reçues à l'Institut Pasteur (Paris, au cours des années 1960-1966. Rassegna di patologia dell'Apparato Respiratorio, 1967. 17. 362-374.

(7) - BRETEY J. et BOISVERT H. -

Mycobacterium xenopi, agent d'affections pulmonaires et "contaminant". Revue de Tuberculose et de Pneumologie 1969. 33. 337-348.

(8) - DADDI G. -

Traitement des mycobactérioses humaines. Colloque international de pathologie thoracique.
Lille. 27. 28. 29 septembre 1968. Résumé des rapports et communications. 19-20.

(9) - DESBORDES-LIZE, J. LIAUDET, J. Mlle. SAVIGNY. LELIEUR. G.M., Mlle FOUYE. -

Le mycobacterium xenopi en clinique humaine.
Méd. Int. vol. 5, N° 4. 353-364.

(10) - DOYLE, W.M., EVANDER L.C. and GRUFT. -

Pulmonary disease caused by mycobacterium xenopi.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1968. 97. 919-922.

(11) - DWELSHAUWERS F., HENNEBERT A., KORSACK T. et MILLET M. -

Infections humaines à mycobactérium xenopi.
Acta Tuberc. Belgica, 1966. 57. 353-372.

(12) ENGBAEK H.C., VERGMANN B., BAESS T. and WILL D.W. -

M. xenopi, a bacteriological study of M. xenopi including case reports of Danish patients.
Acta Path. Microbiol. Scandinavia. 1967. 69, 576-594.

(13) FIELDS B.T. Jr. BISHOP M.G. BROSBE E.A., BATES J.H. -

Pulmonary disease caused by Mycobacterium xenopi and Histoplasma capsulatum.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1969. 99. 590-594.

(14) - GERBEAUX J., BROCARD. H., ISRAEL-ASSELAIN, R., JOLY. Ch., LE LIRZIN M.,- TACQUET A. et THIBIER R. -

Table ronde sur les infections à mycobactéries atypiques chez l'enfant et chez l'adulte.
Cahiers du Collège de Médecine, 1969. 10. 119-143.

(15) GERBEAUX J. et Mme. JOLY Ch. -

Intérêt des tests d'allergie cutanée aux protéides de mycobactéries atypiques chez l'enfant.
Société Médicale des Hôpitaux de Paris. 1968. 119. 827-836.

(16) - GERNEZ-RIEUX C. et TACQUET A. -

Les infections humaines à mycobactéries atypiques au cours des pneumoconioses. Etude clinique et expérimentale.
Bulletin de l'Union internationale contre la Tuberculose. 1959. 29. 330.

(17) - GERNEZ-RIEUX C., TACQUET A. et GERVOIS M. -

Les mycobactéries atypiques.
Bactériologie, épidémiologie. Maroc Médicale, Casablanca, 1963. 42. 404.

- (18) - GERNEZ-RIEUX C., TACQUET A. et MACQUET V. -
Les affections pulmonaires dues aux mycobactéries atypiques.
Journal de Pathologie et Biologie. 1960. 8. 1.667.
- (19) - GERNEZ-RIEUX C., TACQUET A., DEVULDER B. et DEBRUYNE. -
Les mycobactérioses humaines. Seizième congrès national de la Tuberculose et des maladies respiratoires.
Bordeaux. 1970. 33-34.
- (20) - HENNEBERT A., KORSACK T., LEBLANC G. et MILLET M. -
Problèmes posés par les mycobactéries atypiques et les sensitives correspondantes.
Acta Tuberc. et Pneum. Belgica. 1968. 1. 310-324.
- (21) - HOBBY G.L., REDMOND W.B., RUNYON E.H., SHAEFFER W.B., WAYNE L.G., and WICHELHAUSEN R.H. -
A study on pulmonary disease associated with mycobacteria other than mycobacterium tuberculosis ; identification and characterisation of the mycobacteria. - XVIII. A report of the veterans Administration Armed Forces Cooperative Study.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1967. 95. 954-971.
- (22) - KESTLE D.G., ABBOTT V.D. and KUBICA G.P. -
Differential identification of mycobacteria. - II. Subgroups of groups II and III (Runyon) with different clinical significance.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1967. 95. 1.041-1.052.
- (23) - KORSACK T., LEBLANC G. et MILLET M. -
Observations relatives à mycobactérium xenopi en Belgique.
Acta Tuberc. et Pneum. Belgica. 1969. 60. 141-158.
- (24) - MANTEN A. -
Bacteriologische en chemotherapeutische aspecten van atypische mycobacterie.
Maandschr. Kindergeneesk., 1965. 33. 309-319.
- (25) - MARKS J. and SCHWABACHER H. -
Infection due to mycobacterium xenopi.
British Medical Journal. 1965. 1. 32.
- (26) - MARKS J. -
"Opportunist" mycobacteria in England and Wales.
Tubercle Supplément de Mars 1969. 50. 78.
- (27) - MEISSNER G. -
Epidémiologie des infections humaines à mycobactéries atypiques : les origines de la contamination.
Revue de Tuberculose et de pneumologie. 1970. 34. 5-16.

- (28) - MILLET M., KORSAK T. et HENNEBERG A. -

Commentaires sur les mycobactéries "atypiques".
Acta Tuberc. et Pneum. Belgica. 1966. 57. 346-350.

- (29) - MOREAU J.P. -

Contribution à l'étude des affections pleuro-pulmonaires à mycobactéries atypiques.
Thèse, Paris, 1968.

- (30) - NAGHAVI H. -

Les bacilles atypiques en milieu sanatorial. Expériences de cinq années.
Rapport annuel du sanatorium de Bligny, 1968. 203-209.

- (31) - PATTYN S.R. -

Mycobacterium xenopi, son origine fréquente dans le laboratoire de diagnostic. Colloque international de Pathologie Thoracique, Lille, 27, 28, 29 septembre 1968. Résumé des rapports et communications, 22.

- (32) - PRIGNOT J. et SIMON-POUTHIER. -

Etude clinique des infections broncho-pulmonaires à mycobactéries atypiques. Colloque international de Pathologie thoracique. Lille. 27. 28. 29 septembre 1968. Résumé des rapports et communications, 14-17.

- (33) - ROUQUES R. -

Les infections pulmonaires dues aux mycobactéries atypiques.
A propos d'un cas français causé par mycobactérium xenopi.
Thèse Paris, 1966. 88 p. (ronéo) A.G.E.M., édit.

- (34) - TACQUET A. -

Identification et classification des mycobactéries dites "atypiques". Colloque international de Pathologie thoracique. Lille. 27, 28, 29 septembre 1968. Résumé des rapports et communications, 3-7.

- (35) - TACQUET A., TISON F. et DEBRUYNE J. -

Classification sérologique des mycobactéries. Etude comparative des méthodes de fixation du complément et d'agglutinations. Colloque international de Pathologie thoracique. Lille. 27. 28. 29 septembre 1968. Résumé des rapports et communications, 24-25.

- (36) - TACQUET A., TISON, F. et DEVULDER B. -

Quelques aspects des infections broncho-pulmonaires provoquées par les mycobactéries dites "atypiques".
Revue de Tuberculose et de Pneumologie. 1964. 28. 89-116.

- (37) - TACQUET A., COLLET A., MARTIN, J.C., DEVULDER B. et GERNEZ-RIEUX Ch. -
Empoussiérage pulmonaire et infection expérimentale par *M. kansasii*. -
II. Influence de diverses substances anti-tuberculeuses.
Journal de Pathologie et Biologie, 1966. 14. 790.
- (38) - TEYSSIER L., ROCHER R., KERAMBRUN G., NAVEAU M., RUFFINO J. et LESOBRE R. -
Pneumopathies à *mycobacterium xenopi* (2 observations).
Colloque international de Pathologie thoracique.
Lille. 27. 28. 29 septembre 1968. Résumé des rapports et communi-
cations. 28.
- (39) - TEYSSIER L., ROCHER R., RUFFINO J., LESOBRE R. -
Pneumopathies à *mycobactérium xenopi*.
Ann. Méd. interne. 1970. 121. N° 5. 505-517.
- (40) - TISON F., DEVULDER, B., et TACQUET A. -
Recherches sur la présence de mycobactéries dans la nature.
Revue de Tuberculose et de Pneumologie. 1958. 32. 893-902.
- (41) - TOBE F.M., GALLOUEDEC G., BRETEY J., BOISVERT H. et BROCARD H. -
A propos d'un cas de pneumopathie à *mycobactérium xenopi*.
Revue de Tuberculose et de Pneumologie. 1966. 30. 477-488.
- (42) - WAYNE L.G., DOUBEK J.R. and RIAZ G. -
Classification and identification of mycobacteria. - IV. Some impor-
tant scotochromogens.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1967. 96. 88-95.
- (43) - YAMAMOTO M., OGURA Y., SUDO, K. and HIBINO S. -
Diagnostic criteria for disease caused by atypical mycobacteria.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1967. 96. 773-778.

